

УДК 616.12-008.315-036.1:616.155.194:611.018.74:616-008.6-053.9-08

С.О. ШЕЙКО, д. мед. н.

/ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»/

Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю і кардіоренальним анемічним синдромом

Резюме

Вивчено динаміку ендотеліну-1 у 72 хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного генезу II–IV функціонального класу (ФК) з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) >45% та у 72 хворих з ФВ ЛШ <45% і кардіоренальним анемічним синдромом (КРАС) без хронічних захворювань нирок в анамнезі. До групи порівняння увійшли хворі похилого віку з ХСН II–IV ФК зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) без КРАС. Контрольну групу склали 30 пацієнтів такого самого віку без ознак ХСН, анемії та бронхолегеневої патології.

З'ясовано, що у хворих похилого віку ХСН із КРАС характеризується прогресуючим зростанням вмісту ендотеліну-1 в периферичній венозній крові, рівень якого максимальний при ХСН IV ФК зі зниженою ФВ ЛШ. Дисфункція ендотелію є ключовим механізмом, що визначає розвиток і прогресування ХСН з КРАС у людей похилого віку. Ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції має чітку залежність від рівня ФК ХСН ($r=+0,73$; $p<0,05$) та ФВ ЛШ ($r=-0,81$; $p<0,051$). Порушення ендотеліальної функції у людей похилого віку з ХСН і КРАС має чіткий позитивний кореляційний зв'язок ($r=+0,87$; $p<0,05$) з рівнем відношення альбумін/креатинін та негативний кореляційний ($r=-0,83$; $p<0,05$) зв'язок з рівнем швидкості клубочкової фільтрації. Використання стимулятора NO-синтази L-аргініну та небіволулу протягом 3 місяців зумовлює достовірне зниження ендотеліальної дисфункції, покращення функціонального стану нирок та достовірне підвищення рівня гемоглобіну у хворих похилого віку з ХСН II–IV ФК і КРАС.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемія, кардіоренальний анемічний синдром, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1

Протягом кількох десятиліть серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті населення в Україні. Хронічна серцева недостатність (ХСН) – це патологічний стан, зумовлений не лише міокардіальною недостатністю, а й системними, зокрема нейрогуморальними, запальними, оксидантними, імунологічними порушеннями, а також дезадаптивними змінами взаєморегуляції між різними функціональними системами. Одним із патогенетичних механізмів при ХСН є порушення кардіоренальних відносин [7, 8]. Кардіоренальний анемічний синдром (КРАС) потенціює розвиток та ускладнює перебіг ХСН [7, 8]. Хронічний КРАС маніфестує у майже половини хворих з ХСН на різних етапах її перебігу. В останні роки істотно змінилися уявлення про патогенетичні механізми ХСН, розробляються нові принципи терапії ХСН [6, 7, 9].

Встановлено, що одним із ключових моментів у патогенезі ХСН є розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) [1–3]. Судинний ендотелій – це складний орган, найважливішими функціями якого є бар'єрна, секреторна, гемостатична та вазотонічна. Функціональна цілісність ендотелію забезпечує антиатерогенну,

антитромботичну активність судинної стінки [5, 10]. Унікальне положення клітин ендотелію на межі між циркулюючою кров'ю і тканинами робить їх найбільш уразливими для різних патогенних факторів, що знаходяться в системному і тканинному кровотоку. Клітини ендотелію постійно піддаються впливу як гуморальних, так і механічних факторів. До механічних факторів належать гідростатичний тиск крові на стінки судин та напруження зсуву, яка виникає в результаті контакту ендотелію з током крові. Ендотеліальна дисфункція – це дисбаланс між релаксуючими і констрикторними факторами, між анти- і прокоагуляційними медіаторами. Причиною ЕД можуть бути ішемія або гіпоксія тканин, вікові зміни, вільнорадикальне пошкодження, дисліпопротеїнемія, дія цитокінів, гіпергомоцистеїнемія, ендогенна інтоксикація. Це призводить до пошкодження та дисфункції ендотелію судин і прискореного розвитку ангіопатії та атеросклерозу.

З усіх факторів, які синтезуються ендотелієм, роль інтегрального чинника основних його функцій належить оксиду азоту (NO). NO – вільний радикал, що синтезується спеціалізованою фермен-

тативною системою – NO-синтезази (eNOS). Саме ця сполука регулює активність і послідовний запуск всіх інших біологічно активних речовин, що продукуються ендотелієм. Оксид азоту не тільки викликає розширення судин, а й блокує проліферацію гладеньком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові та має антиагрегантні властивості [5, 10, 11]. Оксид азоту відіграє важливу роль в регуляції скоротливої функції міокарда, згортання крові і клітинної проліферації.

Одним із найбільш потужних вазоконстрикторних факторів є ендотелін-1 (E-1). У фізіологічних концентраціях він діє на ендотеліальні рецептори, викликаючи звільнення факторів релаксації. У високих концентраціях E-1 активує рецептори на гладеньком'язових клітинах, викликаючи їх стійку вазоконстрикцію і проліферацію медії. Клінічні дослідження підтвердили достовірне зростання рівня ендотеліну у хворих з артеріальною гіпертензією, ішемією міокарда, вродженими вадами серця, хронічними неспецифічними захворюваннями легень. У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда рівень E-1 є предиктором результату захворювання. Тому лікування хворих з ХСН ішемічного генезу із застосуванням препаратів, що мають ендотеліотропну та антиоксидантну дію, є виправданим та логічним.

Корекція ЕД сьогодні є найбільш перспективним напрямом розвитку кардіології. На особливу увагу з цього приводу заслуговують блокатори β -адренорецепторів (β -адреноблокатори) з вазодилатуючими властивостями [4]. Високоселективний β -адреноблокатор небіволол модулює активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), підвищує синтез ендотеліального NO та характеризується багатосторонньою дією (вазодилаторною, ангіопротекторною, антиатерогенною, антипроліферативною, антитромбоцитарною). Небіволол індукуює ендотеліозалежну релаксацію коронарних артерій, покращує переносимість фізичних навантажень, знижує частоту серцево-судинних ускладнень у хворих з серцево-судинною патологією, що також пов'язують з дією NO.

Проте залишається недостатньо вивченим вплив небівололу на ендотеліальну функцію у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу і КРАС.

Мета дослідження: вивчити вплив комплексного лікування ХСН із включенням небівололу на ендотеліальну дисфункцію у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу і КРАС.

Матеріали та методи дослідження

Проведено 10-річний ретроспективний аналіз 2587 історій хвороб з діагнозом ХСН ішемічного генезу II–IV функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA. Середній вік хворих становив ($M \pm s$) – 67,1 \pm 5,91 року. Категорію осіб похилого віку визначали за загальноприйнятою класифікацією ВООЗ (1968). Діагностику ішемічної хвороби серця (ІХС) проводили згідно з наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. №436 і класифікації, стандартів діагностики та лікування ССЗ (2011). Діагностику ХСН виконували згідно з рекомендаціями УАК (2006, 2009, 2011). Клінічний стан хворих оцінювали відповідно до Фремінгемських критеріїв, шкали (ШОКС) за Codi R. (1993) в модифікації Мареева В.Ю. і тесту 6-хвилинної ходьби (ТШХ). Ішемію міокарда верифікували за допомогою серій-

ної реєстрації електрокардіограми (ЕКГ) і холтерівського моніторингу ЕКГ. Основними критеріями включення у подальше дослідження були: наявність у пацієнта ХСН і КРАС, який базувався на таких критеріях: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) 30–90 мл/хв/1,73 м² і анемічного синдрому (АС) (рівень Hb <120 г/л), що виникає через 3–10 років після клінічної маніфестації ХСН. До критеріїв виключення із дослідження входили: анемія, діагностована до маніфестації ХСН, гострий коронарний синдром, патологія шлунково-кишкового тракту, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, злоякісні новоутворення, хронічне легеневе серце, тиреотоксикоз, гіпертрофічна кардіоміопатія, рестриктивні ураження міокарда, аутоімунні захворювання, синдром гемодилуції, супутні хронічні запальні захворювання внутрішніх органів, стани, що можуть призвести до резистентності еритропоетинстимулюючої терапії (хронічна втрата крові, паратиреоїдна остеодистрофія).

Основну групу склали 72 хворих похилого віку (від 60 до 73 років) з ХСН ішемічного генезу II–IV ФК з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) >45% та 72 хворих з ФВ ЛШ <45% і КРАС. Середній вік хворих – 66,8 \pm 6,3 року. Середня тривалість захворювання – 7,04 \pm 1,4 року. Хворі основної групи були розподілені також залежно від функціонального класу (ФК) відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA). Групу порівняння склали 73 хворих похилого віку (18 чоловіків та 55 жінок) з ХСН ішемічного генезу II–IV ФК за NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) без КРАС. Середня тривалість захворювання – 7,11 \pm 3,9 року. Контрольну групу 1 склали 30 пацієнтів без ССЗ, із них 7 (23,3%) чоловіків та 23 (76,7%) жінки, віком 65,7 \pm 5,3 року. Контрольну групу 2 склали 30 хворих з ІХС без ХСН і КРАС, із них 22 (73,3%) жінки і 8 (26,7%) чоловіків, віком 64,8 \pm 6,4 року. Всі групи дослідження були порівняними за віком та статтю.

ЕКГ у 12 відведеннях виконували на електрокардіографі «Юкард 200». Холтерівське моніторування ЕКГ здійснювали за допомогою реєстратора DX-AKM 03 (DX-Комплекси, Україна). Результати опрацьовували за допомогою програми ArNika 2.0.5.3.2.

Структурно-функціональний стан серця вивчали за допомогою одно- і двомірної ехокардіографії (ЕхоКГ) з використанням селекторного широкополосного датчика із частотою 3–8 МГц у «В» і «М» режимах. Визначення лінійних розмірів та об'ємів камер серця виконували згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (АТЕ) та Європейської ехокардіографічної асоціації (ЕЕА) (2009). Для вивчення геометрії ЛШ розраховували відносну товщину стінки ЛШ (ВТС/ЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за методикою Penn Convention (Devereux, 1999). Імуноферментний метод визначення рівнів феритину, еритропоетину, ендотеліну-1 (E-1) виконували на апараті «Chem Well 2900». Анемію діагностували згідно із загальноприйнятими стандартами. Визначали концентрацію гемоглобіну (Hb) крові (нижче 120 г/л), рівень гематокриту, кольоровий показник, еритроцитарні показники, вміст заліза сироватки крові (ЗСК), коефіцієнт насичення трансферину залізом (НТЗ), рівень вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти в сироватці крові, ретикулоцитів, тромбоцитів, феритину і залізо зв'язуючої здатності крові (ЗЗЗК). Аналізували середній об'єм еритроцитів (MCV, фл.), середній вміст Hb в еритроциті (MCH, пг), середню концентрацію Hb в еритроциті (MCHC,

г/дл). Визначення ЗСК (мкмоль/л) і ЗЗСК (мкмоль/л) здійснювали біохімічним методом за допомогою набору BIOLA TEST (Чехія); концентрацію феритину (мкг/л) – набору реагентів «ІФА-феритин» (Санкт-Петербург).

Проводили ультразвукове дослідження нирок, за необхідності – внутрішньовенну урографію та комп'ютерну томографію. Функціональний стан нирок оцінювали за значеннями рівня креатиніну в сироватці крові, ШКФ, мікроальбумінурії, відношення альбумін/креатинін (Ал/Кр) в сечі. Значення відношення Ал/Кр > 17 мг/г для чоловіків та > 25 мг/г для жінок вважали патологічними. Рівень альбуміну в сечі визначали методом імуноферментного аналізу. Маркером ураження нирок вважалось збільшення концентрації креатиніну крові > 124 мкмоль/л у жінок і > 133 мкмоль/л у чоловіків та збільшення концентрації креатиніну сечі > 17,6 ммоль/л.

ШКФ розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Рівень еритропоєтину (ЕРП) визначали із застосуванням реактивів фірми DRG. Нормальною вважали концентрацію ЕРП в межах 4,3–32,9 mU/ml. Показники ліпідного спектра крові вивчали за допомогою ензиматичного колориметричного методу з використанням біохімічного аналізатора. Фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-а) визначали із застосуванням набору реагентів «ProCon TNF alpha» (ТОВ «Протеїновий контур», Санкт-Петербург). За нормального рівня ФНП-а вважали рівень у межах 8,3–45,2 пкг/мл.

Рівень Е-1 визначали за допомогою тест-наборів фірми DRG (США). За нормальний приймали рівень Е-1 в межах 0–0,25 нг/мл. Показник вивчали у 72 хворих (62 жінки та 10 чоловіків) з ХСН II–IV ФК зі збереженою ФВ ЛШ та 72 хворих (59 жінок та 13 чоловіків) із систолічною дисфункцією (СД) і КРАС.

Комплексне лікування хворих з ХСН і КРАС включало стандартні засоби тривалої фармакотерапії ХСН. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) приймали всі пацієнти, незалежно від наявності у них клінічних проявів СН (II–IV ФК за NYHA). Лікування починали з мінімальної дози, яку поступово підвищували до досягнення цільової дози. Застосовували раміприл в початковій дозі 1,25–2,5 мг на добу, цільовий – 5 мг 2 рази на добу та еналаприл в початковій дозі 2,5 мг 1–2 рази на добу, досягаючи дози 10–20 мг 2 рази на добу. За наявності протипоказань або непереносимості ІАПФ призначали блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) – кандесартан в початковій дозі 4–8 мг, цільовий – 16–32 мг. Хворим із застійними явищами призначали петльовий діуретик торасемід у початковій дозі 5–10 мг, підвищуючи до 10–40 мг. Антагоніст альдостерону спіронолактон призначали в дозі 25–50 мг на добу хворим із ХСН III–IV ФК і КРАС. Враховуючи ішемічний генез ХСН, у випадках гіперхолестеринемії призначали аторвастатин 20 мг на добу. Хворі з фібриляцією передсердь отримували антикоагулянт варфарин 2,5 мг на добу з підтримкою міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) в межах 2,0–3,0. Для контролю частоти шлуночкових скорочень призначали дігоксин в добовій дозі 0,0625–0,125 мг. Відповідно до індивідуально розрахованого загального дефіциту заліза хворі отримували препарати заліза під контролем рівня гемоглобіну, заліза сироватки крові, залізо зв'язуючої здатності крові, еритроцитарних показників та феритину.

З метою корекції ЕД призначали β-адреноблокатор небіволл в початковій дозі 1,25 мг 1 раз на добу, підвищуючи її до максимально переносимої. Виходили з того, що небіволл є базисним

препаратом і потребує тривалого прийому. Водночас небіволл є стимулятором NO-синтази (eNOS). Дефіцит цього ферменту виникає внаслідок виснаження синтезуючих можливостей ендотелію у людей похилого віку на фоні розвитку ХСН.

Ефект лікування ЕД враховували через 6 місяців.

Для статистичної обробки даних використовували методи біостатистики, реалізовані в пакетах програм EXCEL-2003®, STATISTICA v.6.1 (ліцензійний № AJAR909E415822FA) з розрахунком середнього арифметичного (M), стандартної помилки середньої величини (m), стандартного відхилення (s), відносних показників (інтенсивних, екстенсивних, показників наочності). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона і рангової кореляції Спірмена (r). Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічний перебіг ХСН з КРАС характеризувався частою «німою» ішемією міокарда (39,5% проти 15,1%; $p < 0,05$), більшою частотою стенокардії напруги (97,1% проти 37,0%; $p < 0,05$) та високим відсотком небезпечних для життя аритмій (18,1% проти 5,5%). Перенесений в анамнезі інфаркт міокарда мали 29 хворих із систолічною дисфункцією (28,4% із 102 хворих). У хворих з ХСН і КРАС частіше порівняно з хворими з ХСН без КРАС спостерігається фібриляція передсердь – ФП (21,4% проти 17,8%) і суправентрикулярна екстрасистолія – СВЕ (38,2% проти 31,5%). В структурі ФП у хворих основної групи переважала персистуюча ($n=46$; 69,7%) і постійна ($n=17$; 25,8%) форми, у хворих групи порівняння – пароксизмальна форма ФП ($n=9$; 69,2%; $p < 0,05$ між групами). Синдром слабкості синусового вузла (СССВ) діагностували у 23,9% хворих за наявності КРАС проти 11,0% ($p < 0,05$) у пацієнтів без КРАС.

Ендотеліальна дисфункція у хворих похилого віку з ХСН і КРАС є обов'язковим компонентом патогенезу ХСН, про що свідчить зростання рівня Е-1 залежно від ФВ ЛШ і ФК ХСН (рис. 1). У хворих групи порівняння з ХСН без КРАС достовірно зростання вмісту ендотеліну-1 в периферичній венозній крові спостерігається при ХСН IV ФК. При ХСН II–III ФК у пацієнтів реєструється тенденція до зростання Е-1. Проте рівень Е-1 у хворих групи порівняння при IV ФК ХСН порівняно з хворими цієї групи з II ФК ХСН зростає в 1,6 разу. У хворих похилого віку з ХСН і КРАС ендотеліальна дисфункція більше виражена порівняно з хворими похилого віку з ХСН без анемії.

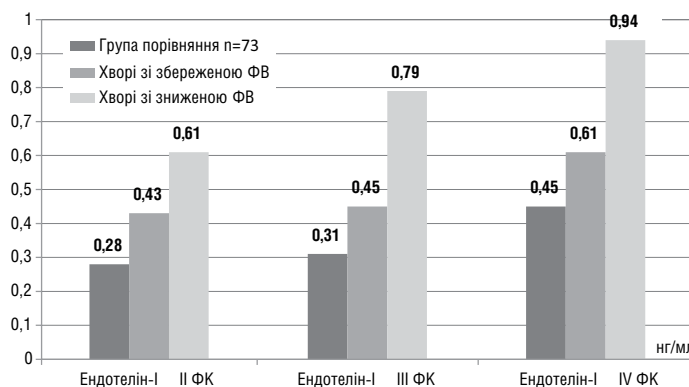
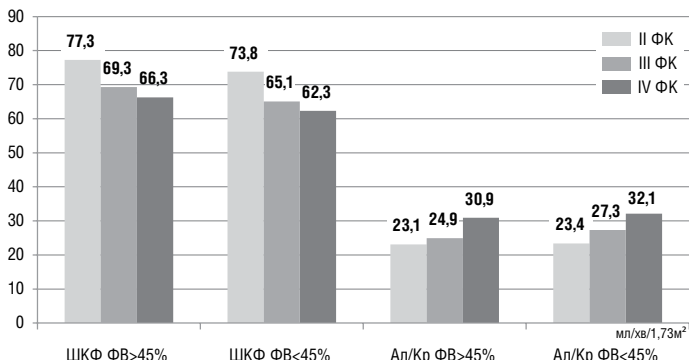


Рис. 1. Рівень ендотеліну-1 у хворих до лікування

Ступінь вираженості ЕД має чітку залежність від рівня ФК ХСН ($r=+0,73$; $p<0,05$) та ФВ ЛШ ($r=-0,81$; $p<0,05$).

У пацієнтів похилого віку з ХСН і КРАС залежно від вираженості ЕД прогресивно порушується функціональний стан нирок, на що вказує достовірне підвищення рівня співвідношення Ал/Кр, а також достовірне зниження ШКФ (рис. 2).



Примітка: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, Ал/Кр – відношення альбумін/креатинін у сечі

Рис. 2. Функціональний стан нирок у хворих похилого віку з ХСН і КРАС до лікування

Порушення функції нирок виникають значно раніше у хворих похилого віку з ХСН і КРАС, ніж у хворих з ХСН без КРАС – вже при ХСН II–III ФК у хворих зі збереженою ФВ ЛШ. Найбільш виражені функціональні зміни нирок – у хворих з ХСН III–IV ФК, систолічною дисфункцією ЛШ і КРАС. Збільшення відношення Ал/Кр відбувається вже при II ФК ХСН з КРАС.

Встановлений чіткий негативний кореляційний зв'язок між ШКФ ($r=-0,83$; $p<0,050$) і рівнем ендотеліну-1 може бути доказом кардіоренальних анемічних взаємовідносин у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу та КРАС у формуванні серцево-судинного континуума.

Після проведеного лікування у всіх хворих спостерігалось покращення як суб'єктивного, так і об'єктивного стану.

Такі прояви серцевої недостатності, як задишка в стані спокою та ортопное, тахіпное, після лікування не були зареєстровані в жодному випадку. В групі хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ слабкість, швидка втомлюваність та задишка при фізичних навантаженнях зменшилася на 52,2% та 29,5% відповідно ($p<0,001$). У хворих похилого віку з ХСН та КРАС зі зниженою ФВ ЛШ дані показники зменшилися на 19,6% та на 18,6% ($p<0,01$) відповідно.

Таблиця. Динаміка швидкості клубочкової фільтрації, ендотеліну-1 та відношення альбумін/креатинін у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та кардіоренальним анемічним синдромом після лікування

Показник		ШКФ, мл/хв/1,73м ²	Ендотелін-1, нг/мл	Альбумін/креатинін, мг/г
Хворі з ФВ ЛШ >45%	ХСН II ФК	100,1±36,9*	0,27±0,11*	18,1±9,3
	ХСН III ФК	87,5±48,1*	0,31±0,14*	19,8±10,4
	ХСН IV ФК	83,3±31,3*	0,48±0,12*	25,3±11,1
Хворі з ФВ ЛШ <45%	ХСН II ФК	92,3±35,7*	0,53±0,10*	18,7±9,8
	ХСН III ФК	80,7±34,7*	0,67±0,15*	19,3±10,7
	ХСН IV ФК	74,1±37,8	0,83±0,21	31,9±17,5

Примітка: * – $p<0,05$ порівняно з відповідними даними до лікування; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ХСН – хронічна серцева недостатність, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ФК – функціональний клас.

Гепатомегалія і периферичні набряки зустрічалися у них рідше, ніж до лікування (на 20,6% ($p<0,01$) і 28,4% ($p<0,001$) випадків).

Достовірне збільшення дистанції ТШХ реєстрували через 1 місяць від початку терапії у всіх хворих з ХСН і КРАС. Після лікування середній ФК ХСН зменшився до $2,80\pm0,78$ ($p<0,05$), із них при збереженій ФВ ЛШ – до $2,75\pm0,76$ ($p<0,05$), при систолічній дисфункції (СД) ЛШ – до $2,89\pm0,81$ ($p<0,05$).

Після лікування реєструється позитивна динаміка рівня ендотеліну-1, ШКФ та відношення Ал/Кр (таблиця). Рівень ендотеліну-1 достовірно знижується в групі хворих із ХСН з проявами анемічного синдрому зі збереженою ФВ. У хворих похилого віку з ХСН зі зниженою ФВ та КРАС достовірно зниження вмісту ендотеліну-1 відбувається тільки при ХСН II–III ФК. У хворих із ХСН IV ФК зі зниженою ФВ ЛШ реєструється лише тенденція до зниження Е-1.

Значення Е-1 достовірно знижується у хворих з ХСН і КРАС зі збереженою ФВ ЛШ (на 37,2% при II ФК, на 31,1% при III ФК, на 21,3% при IV ФК ХСН) і при II–III ФК ХСН з СД ЛШ (на 13,1% і 15,2% відповідно). При ХСН IV ФК з СД ЛШ реєструється лише тенденція до зниження Е-1 (на 11,7%; $p<0,05$).

Отже, здатність до відновлення ендотеліальної функції більше виражена у хворих зі збереженою ФВ ЛШ, ніж у хворих зі зниженою ФВ ЛШ з ХСН та КРАС.

Позитивний вплив комплексного лікування на ЕД зумовив зменшення мікроальбумінурії. У хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ при II, III та IV ФК відношення Ал/Кр зменшилося відповідно на 21,6%, 20,5% та 18,1%. При ХСН II та III ФК у хворих зі зниженою ФВ ЛШ відношення Ал/Кр зменшилося на 20,0% і 19,3%. У хворих із ХСН IV ФК зі зниженою ФВ ЛШ рівень Ал/Кр до та після лікування достовірно не відрізнявся ($p>0,05$).

Вже через 6 місяців комплексної терапії ХСН, корекції анемічного синдрому і ЕД у хворих групи порівняння значення показника ШКФ достовірно ($p<0,05$) зросло при ХСН II, III та IV ФК на 13,7%, 12,7% та 11,6% відповідно. Аналогічні закономірності відмічалися у хворих похилого віку із ХСН II, III та IV ФК зі збереженою ФВ та КРАС. Збільшення цього показника при ХСН II, III та IV ФК відповідало 23,5%, 26,2% та 20,4%.

ШКФ після проведеної комплексної терапії у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ збільшилася відповідно при ХСН II та III ФК на 20,0% і 19,3%. У хворих IV ФК ХСН зі зниженою ФВ ЛШ рівень ШКФ до та після лікування достовірно не відрізнявся ($p>0,05$). Ступінь відновлення функції нирок має чітку залежність від рівня ФК ХСН та ФВ ЛШ. Реєстрували негативний кореляційний зв'язок ступеня відновлення функціонального стану нирок під впливом комплексної терапії від

тяжкості ХСН ($r=-0,57$; $p<0,05$) і позитивний кореляційний зв'язок покращення функціонального стану нирок і ФВ ЛШ ($r=+0,56$; $p<0,05$).

Таким чином, під впливом патогенетичної терапії із застосуванням небіволулу терміном у 6 місяців у хворих похилого віку з ХСН і КРАС відбувається покращення ендотеліальної функції та функціонального стану нирок.

Висновки

Кардіоренальний синдром у хворих похилого віку з ХСН супроводжується вираженою ЕД, на що вказує зростання маркера ЕД – рівня циркулюючого ендотеліну-1. При ХСН II ФК зі збереженою ФВ ЛШ з КРАС реєструється збільшення рівня ендотеліну-1 в 1,5 рази порівняно з хворими із ХСН без КРАС, а при ХСН III–IV ФК із систолічною дисфункцією – в 2 рази. Дисфункція ендотелію є ключовим механізмом, що визначає розвиток і прогресування ХСН з КРАС у осіб похилого віку. Ступінь вираженості ЕД має чітку залежність від рівня ФК ХСН ($r=+0,73$; $p<0,05$) та ФВ ЛШ ($r=-0,81$; $p<0,051$).

Порушення ендотеліальної функції у хворих похилого віку з ХСН та КРАС має чіткий позитивний кореляційний зв'язок ($r=+0,87$; $p<0,05$) з рівнем відношення альбумін/креатинін та негативний кореляційний ($r=-0,83$; $p<0,05$) зв'язок з рівнем ШКФ.

Використання небіволулу протягом 6 місяців зумовлює достовірне зниження ЕД, покращення функціонального стану нирок та достовірне підвищення рівня гемоглобіну.

Резюме

Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью и кардиоренальным анемическим синдромом

С.О. Шейко

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Изучена динамика эндотелина-1 у 72 больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза II–IV функционального класса (ФК) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $>45\%$ и у 72 больных с ФВ ЛЖ $<45\%$ и кардиоренальным анемическим синдромом (КРАС) без хронических заболеваний почек в анамнезе. Группу сравнения составили больные пожилого возраста с ХСН II–IV ФК с сохраненной ФВ ЛЖ ($>45\%$) без КРАС. Контрольную группу составили 30 пациентов того же возраста без признаков ХСН, анемии и бронхолегочной патологии.

Установлено, что у больных пожилого возраста ХСН с КРАС характеризуется прогрессирующим ростом содержания эндотелина-1 в периферической венозной крови, уровень которого максимален при ХСН IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ. Дисфункция эндотелия является ключевым механизмом, определяющим развитие и прогрессирование ХСН с КРАС у людей пожилого возраста. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции имеет четкую зависимость от уровня ФК ХСН ($r=+0,73$; $p<0,05$) и ФВ ЛЖ ($r=-0,81$; $p<0,051$). Нарушение эндотелиальной функции у людей пожилого возраста с ХСН и КРАС имеет четкую положительную корреляционную связь ($r=+0,87$; $p<0,05$) с уровнем отношения альбумин/креатинин и отрицательную корреляционную ($r=-0,83$; $p<0,05$) связь с уровнем скорости клубочковой фильтрации. Использование небіволула в течение 6 месяцев приводит к достоверному уменьшению эндотелиальной дисфункции, улучшению функционального состояния почек и достоверному повышению уровня гемоглобина у больных пожилого возраста с ХСН II–IV ФК и КРАС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, кардиоренальный анемический синдром, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1

Список використаної літератури

1. Взаємозв'язок дисфункції ендотелію судин та маркерів системного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з цукровим діабетом 2-го типу / І.М. Фуштей, С.Л. Подсеваха, О.В. Ткаченко [та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, №1, додаток. – С. 233–236.
2. Визир В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В.А. Визир, А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2000. – №4. – С. 23–33.
3. Визир В.А. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2003. – №3. – С. 5–16.
4. Воронков Л.Г. Польза и безопасность рекомендованы при ХСН бета-блокаторов: правомочен ли «рейтинговый» подход / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2011. – №2. – С. 40–51.
5. Гейченко В.П. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболитического ряда милдронатом / В.П. Гейченко, А.В. Курыта, О.В. Мужиль // Росс. кардиол. журнал. – 2005. – №4. – С. 68–72.
6. Генш Н. Анемия у больных сердечной недостаточностью: поиски оптимальной стратегии лечения продолжают / Н. Генш // Medicine Review. – 2011. – №3–4 (16–17). – С. 40–51.
7. Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко. – К.: Морион, 2009. – 376 с.
8. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, О.В. Нечай та ін // Укр. кардиол. журн. – 2007. – №4. – С. 81–87.
9. Мухин Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек [Текст] / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалова // Терапевт. архив. – 2004. – №6. – С. 39–46.
10. Псарёва В.Г. Эндотелиальные механизмы сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца // Вісник Сумського державного університету. – 2003. – №9. – С. 133–137.
11. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure [Text] / Isnard R., Lechat P., Kalotika H. et al. // Eur. Heart. – 1997. – №8. – P. 254–258.

Summary

Correction of endothelial dysfunction in elderly patients with chronic cardiac failure and cardio renal anaemia syndrome

S.O. Sheiko

«Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»

Dynamics of endothelin-1 was studied in 72 elderly patients with chronic cardiac failure (CHF) of ischemic genesis of II–IV functional class (FC) with left ventricular ejection fraction (LV EF) $>45\%$ and in 72 patients with LV EF $<45\%$ and cardio renal anaemia syndrome (CRAS) without chronic kidney diseases in history. Comparison group consisted of elderly patients with CHF of II–IV FC with preserved LV EF ($>45\%$) without CRAS. Control group included 30 patients of the same age without signs of CHF, anaemia and bronchopulmonary pathology.

It was found that in elderly patients CHF with CRAS is characterized by progressive increase in content of endothelin-1 in peripheral venous blood, the level of which is maximum in CHF of IV FC with low LVEF. Endothelial dysfunction is a key mechanism determining the development and progression of CHF with CRAS in the elderly. The intensity of endothelial dysfunction has a clear dependence on the level of FC ($r=+0,73$; $p<0,05$) and LV EF ($r=-0,81$; $p<0,051$). Endothelial dysfunction in elderly patients with CHF and CRAS has a clear positive correlation ($r=+0,87$; $p<0,05$) with albumin/creatinine ratio and negative correlation ($r=-0,83$; $p<0,05$) with glomerular filtration rate. The use of nebivolol for 6 months results in a significant decrease in endothelial dysfunction, improvement of renal function and significant increase in haemoglobin levels in elderly patients with CHF of II–IV FC and CRAS.

Key words: chronic heart failure, anaemia, cardio renal anaemia syndrome, endothelial dysfunction, endothelin-1